

PCT/EP200 5 / 0 0 1 0 7 6

07.02.2005

PA 1164201

REC'D 03 MAR 2005

WUSO

PCT

# THE UNITED STATES OF AMERICA

**TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:**

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE**

**United States Patent and Trademark Office**

**May 03, 2004**

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM  
THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK  
OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT  
APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A  
FILING DATE UNDER 35 USC 111.**

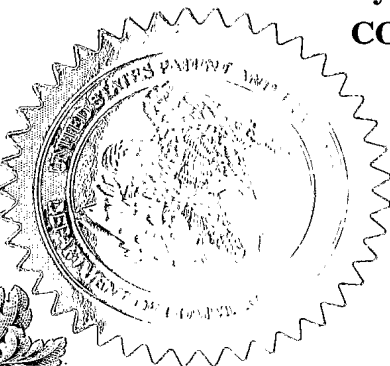
**APPLICATION NUMBER: 60/541,396**

**FILING DATE: February 03, 2004**

## **PRIORITY DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**By Authority of the  
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**



*N. Woodson*  
**N. WOODSON**  
Certifying Officer

PATENT APPLICATION SERIAL NO. \_\_\_\_\_

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE  
PATENT AND TRADEMARK OFFICE  
FEE RECORD SHEET

02/09/2004 SDENBOB1 00000149 194675 60541396

01 FC:1005 160.00 DR

PTO-1556  
(5/87)

\*U.S. Government Printing Office: 2002 — 489-267/69033

020304

17621 U.S. PTO

Please type a plus sign (+) inside this box PTO/SB/16 (5-03)  
Approved for use through 04/30/2003. OMB 0651-0032  
U.S. Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE  
Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.**PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET**

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53(c).

INVENTOR(S)					
Given Name (first and middle [if any])		Family Name or Surname		Residence (City and either State or Foreign Country)	
STEFAN BABETT		BRACHT DEGENHARDT		COSPEDA, GERMANY THUEMMLITZWALDE/OT BOEHLER, GERMANY	
<input type="checkbox"/> Additional inventors are being named on the _____ separately numbered sheets attached hereto					
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)					
FLAT CAPS/FLASH CAPS					
Direct all correspondence to: CORRESPONDENCE ADDRESS					
<input checked="" type="checkbox"/> Customer Number		278		<div>Place Customer Number Bar Code Label here</div>	
OR Type Customer Number here					
<input checked="" type="checkbox"/> Firm or Individual Name		STRIKER, STRIKER & STENBY			
Address		103 EAST NECK ROAD			
Address					
City		HUNTINGTON	State	NY	ZIP 11743
Country		USA	Telephone	(631) 549 4700	Fax (631) 549 0404
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)					
<input checked="" type="checkbox"/> Specification		Number of Pages 8		<input type="checkbox"/> CD(s), Number	
<input checked="" type="checkbox"/> Drawing(s)		Number of Sheets 3		<input type="checkbox"/> Other (specify)	
<input type="checkbox"/> Application Data Sheet. See 37 CFR 1.76					
METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)					
<input type="checkbox"/> A check or money order is enclosed to cover the filing fees				FILING FEE AMOUNT (\$)	
<input checked="" type="checkbox"/> The Director is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number:		19-4675		\$160.00	
<input type="checkbox"/> Payment by credit card. Form PTO-2038 is attached.					
The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.					
<input checked="" type="checkbox"/> No.					
<input type="checkbox"/> Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____					

Respectfully submitted,

SIGNATURE

TYPED or PRINTED NAME MICHAEL J. STRIKER

TELEPHONE (631) 549 4700

Date 02/03/2004

REGISTRATION NO. 27233

(if appropriate)  
Docket Number: 2897**USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT**

This collection of information is required by 37 CFR 1.51. The information is used by the public to file (and by the PTO to process) a provisional application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 8 hours to complete, including gathering, preparing, and submitting the complete provisional application to the PTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Mail Stop Provisional Application, Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 and select option 2.

P19LARGE/REV05

## Flachkapseln (FlatCaps/FlashCaps)

### Stand der Technik

Flächige Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle sind bekannt. Dabei handelt es sich typischerweise um wasserlösliche Polymerfilme, die im Mund durch Auflösung im Speichel rasch zerfallen. Im Polymerfilm können dabei mund- oder zahnpflegende, desodorierende, desinfizierende oder erfrischende Bestandteile enthalten sein, die ihre Wirkung im wesentlichen in der Mundhöhle oder im Nasen-Rachenraum entfalten. Produkte aus diesem Bereich sind z.B. Eclipse Flashi der Fa. Wrigley oder Listerine PocketPaks der Fa. Pfizer. Neben der kosmetischen Anwendung können auch pharmazeutische Wirkstoffe in den flächigen Zubereitungen enthalten sein – solche Produkte befinden sich derzeit in der Entwicklung. Für den Stand der Technik wird beispielhaft auf die Patentschriften DE 2432925, DE 19956486A1, DE 19652257A1, DE 19652188 DE 10107659 und WO 03/011259 A1 verwiesen.

Für pharmazeutische Produkte vorteilhaft ist die Möglichkeit der Einnahme ohne Wasser, der Verzicht auf das von manchen Menschen unangenehm empfundene Schlucken sowie zahlreiche Möglichkeiten, den Wirkstoff im Mundraum oder über den Mundraum durch z.B. transukosale Aufnahme in den Blutstrom wirksam werden zu lassen.

### Problemstellung

Nachteile bei flächigen Arzneiformen nach dem Stand der Technik sind folgende:

- die Herstellung der wasserlöslichen Polymerfilme erfolgt aus wäßriger Lösung bei Temperaturen von typischerweise bis zu über 100°C und relativ langen Trockenzeiten, da die Entfernung von Wasser wegen dessen hoher Wärmekapazität im Vergleich zu organischen Lösungsmitteln ein sehr energieaufwendiger Prozeß ist. Diese Prozeßbedingungen können für leicht flüchtige oder thermisch instabile Wirkstoffe ungeeignet sein bzw. diese können sich in wäßriger Lösung bei hohen Temperaturen leicht chemisch zersetzen.
- Die flächigen Arzneiformen enthalten den Wirkstoff typischerweise in vollflächiger Verteilung. Werden andere als rechteckige oder quadratische Formen hergestellt, so entsteht dabei durch Verschnitt wirkstoffhaltiger Abfall.
- Die Beladung mit Wirkstoff führt mit dessen zunehmender Konzentration zu einer Beeinträchtigung der filmbildenden Eigenschaft der wasserlöslichen Polymere (z.B. Erhöhung der Sprödigkeit) bzw. die Beladbarkeit der Filme wird durch diesen Effekt verringert
- Zur Herstellung der wasserlöslichen Filme werden sehr hydrophile Polymere eingesetzt, die naturgemäß eine geringe Löslichkeit für lipophile Wirkstoffe aufweisen, die bei der pharmazeutischen Verwendung häufig anzutreffen sind wie z.B. Steroidhormone. Daraus resultiert eine schlechte Beladbarkeit der Filme mit lipophilen Wirkstoffen, die dann nur in Form einer Kristallsuspension oder als mehrphasiges Systemen z.B. Emulsion erfolgen kann.
- Die wasserlöslichen Polymerfilme bestehen i.d.R. aus stark funktionalen Polymeren mit einer großen Zahl von Hydroxyl- oder Carboxylfunktionen an der Polymerkette. Diese stark funktionalen Polymere sind zu zahlreichen chemischen Wechselwirkungen mit pharmazeutischen Wirkstoffen in der Lage woraus leicht Stabilitätsprobleme erwachsen können.
- Die wasserlöslichen Polymerfilme benötigen für die Verarbeitbarkeit typischerweise einen Restfeuchtegehalt, der eine ausreichende Flexibilität gewährleistet bzw. Sprödigkeit verhindert. Der Restwassergehalt wirkt sich jedoch erfahrungsgemäß wiederum negativ auf die chemische Stabilität von Wirkstoffen in Arzneimitteln aus.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, diese Nachteile nach dem Stand der Technik bei flächigen pharmazeutischen Produkten zur Anwendung in der Mundhöhle zu überwinden.

### Erfinderische Problemlösung

Überraschend können alle vorgenannten Nachteile beseitigt werden, wenn ein Flächengebilde mit einem Mehrschichtaufbau gewählt wird, bei dem die Funktion wasserlöslicher Polymerfilm von der Funktion des Wirkstoffträgers getrennt in verschiedenen Schichten ausgeführt wird, wobei die wirkstoffhaltige Schicht als Zwischenschicht mit einem geringeren Flächeninhalt als die Gesamtfläche des Systems ausgeführt wird, indem die Zwischenschicht entlang des Randes des flächigen Systems ausgespart ist. Ermöglicht wurde die erfindungsgemäße Ausführungsform durch die Entdeckung, dass die wasserlöslichen Polymerfilme heißsiegelfähig sind. Dies trifft überraschend sogar dann zu, wenn zwischen diesen Schichten vor dem Heißsiegen eine lipophil ölige oder wachsartige Zwischenschicht liegt.

Durch die Erfindung wird es möglich, eine Zwischenschicht in Art einer extrem verflachten Kapsel in eine Umhüllung aus hydrophilen wasserlöslichen Polymerfilmen einzubetten.

Die Zwischenschicht kann aus einer flüssigen, einer halbfesten oder wachstartig festen Zubereitung bestehen. Bei der Anwendung in der Mundhöhle löst sich zunächst die Umhüllung aus wasserlöslichen Polymerfilmen auf. Danach zerfällt die Zwischenschicht entweder durch Schmelzen oder durch Auflösung im Speichel oder aber durch beide Prozesse gleichzeitig.

Im Falle des Schmelzens der Zwischenschicht wird eine Ausführung bevorzugt, bei der die Masse bei den typischen Temperaturen des Mundinnenraumes zwischen 32 und 37°C schmilzt.

Auf diesem Weg ist die Zwischenschicht für den Anwender sensorisch praktisch nicht wahrnehmbar, das sogenannte Mundgefühl ist bedeutend angenehmer als im Falle einer fest bleibenden Zwischenschicht. Weiterhin wird die Wirkstofffreisetzung aus der lipophilen Schicht durch deren Schmelzen erleichtert bzw. beschleunigt. Bei Verwendung wachstartiger Zwischenschichten sollte es unterhalb 30°C noch nicht zum Schmelzen kommen, um ein Aufschmelzen während der Lagerung des Arzneimittels zu vermeiden.

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Für die Herstellung der äußeren, wasserlöslichen Deckschichten eignen sich wasserlösliche Polymer auf der Gruppe von Polyvinylalkoholen der Hydrolysegrade 75-99% (z.B. Mowiol® Typen), Polyvinylpyrrolidon, hydrophile Cellulosederivate wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylpropylcellulose oder Carboxymethylcellulose, Pullulan oder Maltose, hydrophile Stärkederivate wie Carboxymethylstärke, Alginate oder Gelatine und weitere nach dem Stand der Technik bekannte Polymere. Hierfür wird auf die Patentschriften DE 2432925, DE 19956486A1, DE 19652257A1, DE 19652188 DE 10107659 und WO 03/011259 A1 verwiesen, einschließlich des dort aufgeführten Standes der Technik.

Die Formulierung bzw. die verfahrenstechnische Verarbeitung der Zwischenschicht wird von drei Anforderungen wesentlich bestimmt:

1. Die Zwischenschicht soll sich im Mund durch Schmelzen oder Lösung im Speichel oder eine Kombination von beidem rasch auflösen.
2. Die Zwischenschicht wird im bevorzugten Fall direkt auf eine wasserlösliche Polymerschicht beschichtet und sollte dabei verfahrenstechnisch keine Lösungsmittel erfordern, die die als Beschichtungssubstrat dienende Polymerschicht auflösen können.
3. Die Zwischenschicht muß thermoplastisch verformbar sein, um bei der Heißsiegehung zwischen den Deckschichten zurückweichen zu können.

Für die Formulierung der lipophilen Zwischenschicht kommt vorzugsweise eine wachstartige, niedrigschmelzende Formulierung in Betracht. Hierzu wird auf den Stand der Technik bei der Herstellung von Rektalzäpfchen (Suppositorien) oder Vaginalzäpfchen verwiesen, wie er aus einschlägigen Standardwerken der pharmazeutischen Technologie bekannt ist (z.B. Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 5. Auflage; R.Voigt, A. Fahr, Hrsg.). Eine Auswahl an niedrigschmelzenden Grundmassen mit in weiten Grenzen auswählbarem Schmelzpunkt ist z.B. aus der Gruppe der Softisan®- und Witepsol®-Hartfette möglich. Geeignete Trägerstoffe werden auch durch die Monographie „Hartfett“ (Adeps Solidus) des Europäischen Arzneibuchs beschrieben.

Alternativ können ölige, viskose Lösungen als Zwischenschicht verwendet werden. Als Trägerstoffe eignen sich pharmazeutisch gebräuchliche Öle und lipophile Flüssigkeiten, die vorzugsweise weitgehend geschmacksneutral sein sollten z.B. gesättigte Triglyceride (z.B. Miglyol 812), Isopropylmyristat oder Isopropylpalmitat. Diesen öligen Lösungen können zur Erhöhung der Viskosität Verdickungsmittel zugesetzt werden. Dafür kommen ohne Anspruch auf Vollständigkeit vorzugsweise Polymere aus der Gruppe von Polyacrylaten (z.B. Eudragit® E 100 oder Plastoid® B), Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® 25, 30, 90 oder VA 64), Polyvinylacetat (z.B. Kollidon® SR), Polyethylenglykol oder lipophile Cellulosederivate (z.B. Ethylcellulose oder Cellulose Acetat Butyrat) in Betracht.

In einem weiteren alternativen Vorgehen kann die Zwischenschicht aus einer wasserlöslichen, heißschmelzfähigen Polymerformulierung aufgebaut sein, deren Schmelzpunkt verfahrenstechnisch vorteilhaft im Bereich von 30 bis 120°C, vorzugsweise 50 bis 100°C und besonders bevorzugt 60 bis 90°C beträgt. Als Polymerbestandteil eignen sich ohne Anspruch auf Vollständigkeit z.B. Polyvinylpyrrolidon (PVP) oder dessen Copolymere z.B. Kollidon® 25, 30, 90 oder VA 64, sowie Polyethylenglykole (Macrogole) mit Molekülmassen größer als 2000 Da.

Der Formulierung der Zwischenschicht können bei Bedarf beispielhaft ohne Anspruch auf Vollständigkeit Zusatzstoffe aus den Gruppen der Weichmacher, Tenside, Lösungsvermittler, Penetrationsverbesserer,

Trennmittel, Antioxidantien, Licht- und UV-Schutzstoffe, Pigmente, Farbstoffe, Geschmackskorrigenzen, organische oder anorganische Füllstoffe sowie Duftstoffe zugesetzt werden. Einen besonderen Stellenwert nehmen dabei die Lösungsvermittler und die Penetrationsverbesserer ein: Einerseits weisen die erfindungsgemäßen Flachkapseln nur ein geringes Innenvolumen auf, wodurch die Beladbarkeit mit Wirkstoffen eingeschränkt wird. Weiterhin kann es vorteilhaft sein, wenn die enthaltenen Wirkstoffe ganz oder überwiegend schon im Mund über die Schleimhaut aufgenommen werden, anstatt erst nach dem Verschlucken über den Magen-Darm-Trakt. Die Formulierung der Zwischenschicht sollte ein möglichst hohes Lösungsvermögen für den vorgesehenen Wirkstoff aufweisen, wozu Lösungsvermittler eingesetzt werden können. Die Lösungsvermittler müssen dabei so ausgewählt werden, daß sie die Integrität der wasserlöslichen Deckschichten nicht durch Anlösen oder Auflösen bzw. starke Erweichung gefährden.

Geeignete Lösungsvermittler sind z.B. Fettsäureester von gesättigten Fettsäuren mit Kettenlängen von 6 bis 18 Kohlenstoffatomen mit ein- bis dreiwertigen aliphatischen Alkoholen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen (z.B. Ethyloleat, Propylenglykolmonolaurat, Glycerinmonoleat), weiterhin Fettalkoholether von Fettalkoholen mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen mit Polyethylenglykol (z.B. BRJ<sup>®</sup> Produkte), Fettsäureester von Fettsäuren mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen mit Polyethylenglykol (z.B. MYRJ<sup>®</sup> Produkte), Ester von Fettalkoholen mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen mit Carbonsäuren mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen (z.B. Lauryllactat oder Laurylacetat), Sorbitanfettsäureester (z.B. SPAN<sup>®</sup> Produkte), Sorbitan Polyethylenglykolether Fettsäureester (z.B. TWEEEN<sup>®</sup> Produkte), Zitronensäureester (z.B. Triethylcitrat oder Acetyltributylcitrat), Diethylenglykolmonoethylether (Transcutol<sup>®</sup>), Propylencarbonat, Solketal, Glycofurol, Triacetin, Cyclodextrine.

Die Zusammensetzungen der Zwischenschicht und der Deckschichten werden vorteilhaft so gewählt, daß Zwischenschicht die Löslichkeit des Wirkstoffes in der Zwischenschicht deutlich größer ist als in den Deckschichten, vorzugsweise um den Faktor 10 größer und besonders bevorzugt um den Faktor 100 größer. Hierdurch werden mögliche unerwünschte chemische Zersetzungsreaktionen des Wirkstoffes nach Einwanderung in die Deckschichten vermindert.

Als Wirkstoffe kommen vorzugsweise in Betracht:

- Steroidhormone zur Hormonersatztherapie oder zur hormonalen Kontrazeption, bevorzugt aus der Gruppe der Gestagene, Östrogene und Androgene, insbesondere aus der Gruppe von Levonorgestrel, Gestoden, Dienogest, Desogestrel, 3-Keto-Desogestrel, Norelgestromin, Drospirenol, Estradiol, Ethinylestradiol, Testosteron, 7alpha-Methyl-19-nortestosteron oder seiner fluorhaltigen Derivate.
- Organische Nitrate zur Behandlung der Angina Pectoris, insbesondere Glyceroltrinitrat.
- Antiemetika, insbesondere 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten und besonders bevorzugt aus der Gruppe von Ondansetron, Granistron, Ramosetron, Alosetron oder deren pharmazeutisch akzeptablen Salzen.
- Nikotin Base oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.
- Wirkstoffe zur Behandlung von Alterskrankheiten, speziell Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Demenzerkrankungen.
- Wirkstoffe zur Behandlung schwerer psychischer Erkrankungen wie Schizophrenie oder Psychosen

Diese Therapiefelder zeichnen sich teilweise dadurch aus, dass eine verringerte Fähigkeit oder ein verringerter Wille zum Schlucken vorhanden ist, weshalb die Anwendung einer Arzneiform über die Mundhöhle vorteilhaft ist.

Im Falle von organischen Nitraten und Nikotin besteht die Notwendigkeit, den Wirkstoff schon über die Mundschleimhaut möglichst schnell im Blutkreislauf verfügbar zu machen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen flächigen Systeme wird zunächst ein wasserlöslicher Polymerfilm durch Beschichtung einer Lösung auf ein bahnförmiges Trägermaterial und anschließende Trocknung hergestellt. Alternativ kann der Film auch durch ein lösemittelfreies Heißschmelzverfahren hergestellt werden.

Das Flächengewicht der Polymerschicht beträgt dabei 25 – 200 g/m<sup>2</sup>, vorzugsweise 40 bis 150 g/m<sup>2</sup> und besonders bevorzugt 60-100 g/m<sup>2</sup>.

Auf dieses Vorprodukt (Polymerfilm auf einem Trägermaterial, z.B. abweisend beschichtetes Papier) wird von der Seite des wasserlöslichen Polymers her eine Zwischenschicht aufgetragen. Dabei handelt es sich vorzugsweise um eine mittelviskose, lipophile Flüssigkeit oder die Schmelze einer lipophilen Masse. Der Auftrag der lipophilen Flüssigkeit bzw. Masse kann z.B. mit Hilfe einer Breitschlitzdüse, eines Rakel- oder Walzenauftragswerkes oder eines Messergießers erfolgen.

Das Flächengewicht dieser Zwischenschicht beträgt 25 – 300 g/m<sup>2</sup>, vorzugsweise 30 – 200 g/m<sup>2</sup> und besonders bevorzugt 40-150 g/m<sup>2</sup>.

Die Zwischenschicht wird vorzugsweise nicht bis an den Rand der unterliegenden Polymerschicht beschichtet, sondern es verbleiben am Rand jeweils mindestens 0,5 bis 5 cm Abstand, um in den folgenden Verfahrensschritten ein Austreten der Zwischenschicht am Rand zu verhindern.

Die offen liegende Fläche der Zwischenschicht wird, nachdem sie durch Abkühlung wieder erstarrt ist, mit einer zweiten wasserlöslichen Polymerschicht abgedeckt, die im Regelfall dieselbe Zusammensetzung und Herstellungsweise aufweist, wie die zuunterst liegende erste Polymerschicht. Vorzugsweise wird jedoch die zweite wasserlösliche Polymerschicht zunächst von ihrem Trägermaterial abgelöst und als Einzelschicht auf die Zwischenschicht aufaminert.

In einem zweiten Verfahrensschritt wird an dem Verbund von Trägermaterial, erste wasserlösliche Polymerschicht, lipophile Zwischenschicht und zweite wasserlösliche Polymerschicht mit einer geeigneten Siegelmaske von der obersten, offen liegenden Polymerschicht und somit dem bahnförmigen Trägermaterial am weitesten abgewandten Seite her kommend eine Heißsiegelung durchgeführt.

Dabei wird die zwischen den wasserlöslichen Polymerfilmen liegende Zwischenschicht ggf. zunächst geschmolzen und danach an den zu siegelnden Partien durch mechanischen Druck verdrängt, bis an diesen Stellen die beiden wasserlöslichen Polymerfilme miteinander durch Heißsiegelung einen dauerhaften Verbund eingehen.

Für die Heißsiegelfähigkeit kann es vorteilhaft sein, in den wasserlöslichen Polymerfilmen eine Restfeuchte aufrecht zu erhalten oder diese durch Befeuchtung erst einzustellen.

Die Siegelfähigkeit der wasserlöslichen Polymerfilme kann auch durch weichmachende Zusätze aus der Gruppe hydrophiler Flüssigkeiten erhöht werden, vorzugsweise durch Zusätze aus der Gruppe der mehrwertigen Alkohole mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen ( $C_3-C_6$ ), besonders bevorzugt Glycerol, 1,2-Propylenglykol, 1,3-Propylenglykol, 1,3-Butandiol, Hexylenglykol oder Dipropylenglykol.

In Fällen, in denen für die Siegelfähigkeit eine Restfeuchte benötigt wird, kann es erforderlich sein, das Produkt nach der Herstellung zu trocknen, bzw. die Restfeuchte auf einen geringeren Wert als bei der Siegelung einzustellen, um etwa die chemische Lagerstabilität des Produktes zu erhöhen.

Zur Herstellung einzeldosierter Formen werden die obere und die untere Polymerschicht entlang einer vorgesehenen Konturlinie so zusammengesiegelt, dass eine über die Fläche definierte Menge der lipophilen Zwischenschicht in Art einer Einzeldosis dazwischen komplett eingeschlossen wird.

Bei diesem Verfahrensschritt werden, bezogen auf die wirkstoffhaltige Zwischenschicht die Einzeldosen gebildet, weshalb die verwendete Siegelmaske entsprechende Maßgenauigkeiten von plusminus 5% oder besser aufweisen sollte, um die pharmazeutisch geforderten Dosierungsgenauigkeiten einhalten zu können.

Hinsichtlich der Konstruktion der Siegelmasken ist es vorteilhaft, die Kanten der Siegelkontur abzurunden, um nicht unnötig hohe Scherkräfte auf die typischerweise eher spröden wasserlöslichen Polymerfilme auszuüben.

Abschließend werden die hergestellten Flächengebilde entlang den Siegelnähten mechanisch zerschnitten oder gestanzt und dabei in Einzelformen oder auch Gruppen von Einzelformen zerteilt.

Die verbleibenden Stegbreiten der gesiegelten Randbereiche der Flächengebilde sollten möglichst klein gehalten werden, da in diesen Bereichen die wasserlöslichen Polymerfilme der oberen und unteren Deckschicht gemeinsam eine besonders dicke Zone bilden, die die langsamste Auflösungsgeschwindigkeit im Mund und einen negativen Effekt auf das Mundgefühl erwarten läßt. Die Breite der Siegelnaht sollte 0,3 bis 3 mm betragen, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm und besonders bevorzugt 0,75 bis 1,5 mm.

#### Beschreibung der Abbildungen:

Die Abbildung A1 zeigt ein flächiges System schematisch im Querschnitt: Eine obere Deckschicht (1) schließt gemeinsam mit einer unteren Deckschicht (2) eine innenliegende Zwischenschicht (3) ein. Im Falle der Abbildung A1 weisen dabei die beiden äußeren Schichten eine flache Kavität auf, während in der Abbildung A2 die Kavität zur Aufnahme der Zwischenschicht nur in einer der beiden Deckschichten vorhanden ist. Die Deckschichten (1) und (2) können von identischer oder verschiedener Beschaffenheit sein. In Abb. A3 ist ein flächiges System mit zwei getrennten Kammern (3 und 4) dargestellt, das unter Zuhilfenahme einer weiteren Deckschicht (5) gebildet wird.

Abb. B zeigt ein flächiges Zwischenprodukt, nachdem der Schritt der Heißsiegelung erfolgt ist, wobei in dem Flächengebilde sowohl longitudinal als auch transversal mehrere voneinander getrennte wirkstoffhaltige Abschnitte der Zwischenschicht vorhanden sein können, die in weiteren Verfahrensschritten durch Schneiden oder Stanzen in die Endprodukte überführt werden.

Die Abbildungen C1 bis C5 zeigen verschiedene Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Flächengebilde in der Aufsicht. Sie dienen im wesentlichen der Illustration der möglichen Ausführungsformen. Während die Gebilde C2 und C3 von größerer visueller Akzeptanz bei den Konsumenten sind, weisen die Gebilde C1, C4 und C5 einen höheren Ausnutzungsgrad des flächigen Zwischenproduktes bei geringerer Abfallproduktion auf, wobei es sich allerdings um wirkstofffreien Abfall handelt. Abb. C5 illustriert gegenüber Abb. C4 die Möglichkeit, dass die Konturlinie der inneren wirkstoffhaltigen Zwischenschicht nicht der äußeren Konturlinie des Flächengebildes folgen muß.

Die Abb. D zeigt exemplarisch ein Flächengebilde mit mehreren wirkstoffhaltigen Abschnitten (3). Dieses Produkt stellt ein Mehrdosengebilde dar, dass durch Zerteilung in verschiedene Einzeldosen getrennt werden kann.

Die Abbildungen E1 bis E4 illustrieren einen erfindungsgemäßen Verfahrensschritt der Heißsiegelung. Das Laminat bestehend aus einer oberen (1) und einer unteren (2) Deckschicht mit einer innenliegenden Zwischenschicht (3) auf einem bahnförmigen Trägermaterial (6) wird von einem prägenden Heißsiegelwerkzeug (7) gegen eine zur Siegelstation gehörige Gegendruckfläche (8) gepreßt, wobei entweder nur das Siegelwerkzeug oder aber Siegelwerkzeug und Gegendruckplatte beheizt werden. Dieser Verfahrensschritt kann auch mit einer Gegendruckplatte ausgeführt werden, die eine flache Kavität aufweist, wodurch eine im Querschnitt annähernd symmetrische Form des erfindungsgemäßen flächigen Systems erzeugt wird. Das Resultat einer solchen Siegelung zeigt schematisch Abb. E3.

In der Abb. E4 sind an den mit Pfeilen gekennzeichneten Stellen der Siegelmaske (7) Rundungen vorgesehen, die zu einer Reduzierung des mechanischen Verformungsstress an der Deckschicht (1) führen und damit die Gefahr von Rissen oder Undichtigkeiten an der Siegelnaht reduzieren. Diese Technik kann sinngemäß auch auf die beidseitige Formgebung gemäß Abb. E3 angewendet werden.

Die Abbildungen E1 bis E4 illustrieren den betreffenden Verfahrensschritt auf einer Flachbetsiegelstanze für eine getaktete Arbeitsweise, bei der die Laminatbahn während des Verarbeitungsschrittes angehalten wird. Sinngemäß kann dieser Verfahrensschritt auch auf rotativen Anlagen mit entsprechend konturierten Siegel- bzw. Prägwalzen und bei kontinuierlich durchlaufender Laminatbahn ausgeführt werden.

Für die Primärverpackung der erfindungsgemäßen Systemen wird die Patentschriften DE 19800682, DE 10008165, DE 10144287, DE 10102818, DE 10159746A1 und DE 10143120A1 verwiesen sowie den dort zitierten Stand der Technik.

### Ausführungsbeispiele

#### Beispiel 1: Dreischichtige Flachkapsel mit einer wachsartig halbfesten Zwischenschicht

Zwischenschicht: halbfest

Materialien: Eclipse™ Peppermint Blättchen (3x2cm) (Wrigley)  
Softisan 100 (Hartfett) (Sasol)  
Temperierbares Wasserbad  
Recherglas  
Einweg Pasteurpipetten  
Siegelzange

Ausführung: eine lipophile Zwischenschicht

Softisan 100 wird bis zur Klarschmelze auf dem Wasserbad erhitzt. Mit Hilfe einer Pasteurpipette wird Softisan 100 gleichmäßig auf das gesamte Eclipse™ Peppermint Blättchen (3x2cm) aufgetragen. Nach Eintritt der Erstarrung des Hartfetts wird ein weiteres Eclipse™ Peppermint Blättchen (3x2cm) passgenau auf die lipophile Schicht aufgebracht. Das dreischichtige Zwischenprodukt wird anschließend von allen vier Seiten mit Hilfe einer auf ca. 160°C erhitzten Siegelzange für ca. 5 sec. gesiegelt.

#### Beispiel 2: Fünfschichtige Flachkapsel mit 2 halbfesten Zwischenschichten

Softisan 100 wird bis zur Klarschmelze auf dem Wasserbad erhitzt. Mit Hilfe einer Pasteurpipette wird Softisan 100 gleichmäßig auf das gesamte Eclipse™ Peppermint Blättchen (3x2cm) aufgetragen. Nach Eintritt der Erstarrung des Hartfetts wird ein weiteres Eclipse™ Peppermint Blättchen (3x2cm) passgenau auf die lipophile Schicht aufgebracht. Eine zweite Hartfettsschicht wird aufgetragen, die wiederum nach Erstarrung mit einem



Eclipse™ Peppermint Blättchen (3x2cm) passgenau bedeckt wird. Das fünfschichtige Zwischenprodukt wird anschließend von allen vier Seiten mit Hilfe einer auf ca. 160°C erhitzten Siegelzange für ca. 8 sec. gesiegelt.

Beispiel 3: Dreischichtige Flachkapsel mit einer öligen Zwischenschicht

Materialien: Eclipse™ Peppermint Blättchen (3x2cm) (Fa. Wrigley)  
Dickflüssiges Paraffin  
Einweg Pasteurpipetten  
Siegelzange

**Ausführung:**

Dickflüssiges Paraffin wird mit Hilfe einer Pasteurpipette gleichmäßig auf das gesamte Eclipse™ Peppermint Blättchen (3x2cm) aufgetragen. Ein weiteres Eclipse™ Peppermint Blättchen (3x2cm) wird passgenau auf die lipophile Schicht aufgebracht. Das dreischichtige Zwischenprodukt wird anschließend von allen vier Seiten mit Hilfe einer auf ca. 160°C erhitzten Siegelzange für ca. 5 sec. gesiegelt.

**In den Beispielen 1-3 verwendete Bestimmungen und Berechnungen:**

Zur Bestimmung des Flächengewichtes (FG) werden die hergestellten Mehrschichtprodukte einzeln gewogen und die jeweiligen Flächen bestimmt. Das Gewicht von 10 Eclipse™ Peppermint Blättchen wird ermittelt und der Mittelwert gebildet. Die Maße werden entsprechend bestimmt und die Fläche berechnet. Die Umrechnung der Einheiten ist in der Berechnungsformel berücksichtigt.

Blättchen: 
$$FG_b = \frac{m_b}{A} * 10$$

FG<sub>b</sub>: Flächengewicht (g/m<sup>2</sup>)  
m<sub>b</sub>: Masse (Mittelwert) (mg)  
A: Fläche (cm<sup>2</sup>)

FlatCaps: 
$$FG_{fc} = \frac{m_{fc}}{A} * 10$$

FG<sub>fc</sub>: Flächengewicht (g/m<sup>2</sup>)  
m<sub>fc</sub>: Masse (mg)

Lipophile Zwischenschicht: 
$$FG = FG_{fc} - FG_b$$

Für das Flächengewicht der Eclipse™ Peppermint Blättchen in den Beispielen wurden Werte zwischen 45 und 55 g/m<sup>2</sup> ermittelt.

Das Flächengewicht der Softisanschicht in Beispiel 1 betrug 132 g/m<sup>2</sup>.

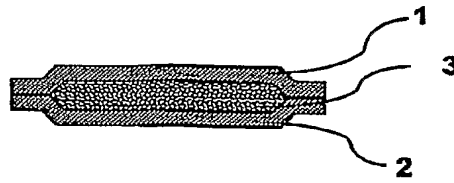
Das Flächengewicht der öligen Schicht in Beispiel 3 betrug 80 g/m<sup>2</sup>.

## Ansprüche

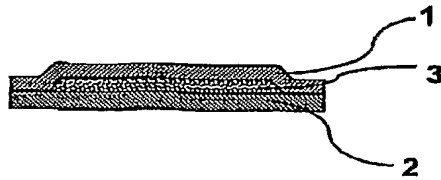
1.  
Flächiges System zur Anwendung in der Mundhöhle, bestehend aus mindestens einer oberen und mindestens einer unteren wasserlöslichen Deckschicht, wobei zwischen der oberen und der unteren Deckschicht mindestens eine Zwischenschicht vorgesehen ist, gekennzeichnet dadurch, dass die Zwischenschicht einen geringeren Flächeninhalt aufweist als die Deckschichten, indem die Zwischenschicht entlang des Randes des flächigen Systems ausgespart ist.
2.  
Flächiges System nach Anspruch, gekennzeichnet dadurch, dass die obere und die untere Deckschicht im Randbereich des flächigen Systems durch Siegelung miteinander verbunden sind.
3.  
Flächiges System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, dass die Breite der Siegelnaht 0,3 – 3 mm beträgt, vorzugsweise 0,5 – 2 mm und besonders bevorzugt 0,75 bis 1,5 mm.
4.  
Flächiges System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, dass die Gesamtdicke des flächigen Systems an seiner dicksten Stelle 50 bis 500 µm, vorzugsweise 100 bis 300 µm und besonders bevorzugt 150 bis 250 µm beträgt.
5.  
Flächiges System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, dass die Zwischenschicht wasserlöslich ist und einen Schmelzpunkt zwischen 30 und 120°C aufweist, vorzugsweise zwischen 50 und 100°C und besonders bevorzugt zwischen 60 und 90°C.
6.  
Flächiges System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, dass die Zwischenschicht wasserunlöslich ausgebildet ist.
7.  
Flächiges System nach Anspruch 6, gekennzeichnet dadurch, dass die Zwischenschicht eine feste Zubereitung ist, die bei Temperaturen zwischen 30 und 45° Celsius, vorzugsweise zwischen 32 und 40° C und besonders bevorzugt zwischen 35 und 38°C schmilzt.
8.  
Flächiges System nach Anspruch 7, gekennzeichnet dadurch, dass die Zwischenschicht aus einer Grundmasse besteht, die zur Herstellung von Rektalzapfen verwendet wird, vorzugsweise aus einem oder mehreren Hartfetten (Adeps Solidus) gemäß der Monographie des Europäischen Arzneibuches.
9.  
Flächiges System nach Anspruch 6, gekennzeichnet dadurch, dass die Zwischenschicht eine ölige Lösung, Suspension oder Emulsion ist.
10.  
Flächiges System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, dass die Zwischenschicht innerhalb des Flächengebildes eine Segmentierung aufweist, indem die obere und untere Deckschicht in diesem Bereich durch Siegelung miteinander verbunden sind.
11.  
Flächiges System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, dass die Zwischenschicht mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff in gelöster oder ungelöster Form enthält.
12.  
Flächiges System nach Anspruch 11, gekennzeichnet dadurch, dass die Löslichkeit des pharmazeutischen Wirkstoffs in der Zwischenschicht um mindestens den Faktor 10, vorzugsweise mindestens um den Faktor 10-100 höher liegt, als in den Deckschichten.

13. Flächiges System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, dass ein oder zwei Steroidhormone zur Hormonersatztherapie oder zur hormonalen Kontrazeption enthalten sind.
14. Flächiges System nach Anspruch 13, gekennzeichnet dadurch, dass der bzw. die Wirkstoffe ausgewählt sind aus der Gruppe von Levonorgestrel, Gestoden, Dienogest, Desogestrel, 3-Keto-Desogestrel, Norelgestromin, Drospirenon, Estradiol, Ethinylestradiol, Testosteron, 7alpha-Methyl-19-nortestosteron oder seiner fluorhaltigen Derivate.
15. Flächiges System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, dass ein Wirkstoff aus der Gruppe der organischen Nitrate, insbesondere Glyceroltrinitrat oder ein Wirkstoff aus der Gruppe der Antiemetika, insbesondere der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten und besonders bevorzugt aus der Gruppe von Ondansetron, Granistron, Ramosetron, Alosetron oder deren pharmazeutisch akzeptablen Salzen enthalten ist.
16. Flächiges System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, dass es einen Gehalt an Nikotin Base oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon aufweist.
17. Verfahren zur Herstellung eines flächigen Systems nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, dass in einem ersten Verfahrensschritt auf eine wasserlösliche Polymerschicht eine Zwischenschicht aus einer lipophilen pharmazeutischen Zubereitung in dünner Schicht aufgetragen und danach mit einer zweiten wasserlöslichen Polymerschicht abgedeckt wird, wonach in einem weiteren Verfahrensschritt die obere und die untere Polymerschicht abschnittsweise durch Heißsiegelung miteinander verbunden werden, wobei die Zwischenschicht unter Einfluß von mechanischem Druck an den Siegelstellen zwischen oberer und unterer Polymerschicht verdrängt wird und wobei sich weiterhin in der Zwischenschicht von den gesiegelten Deckschichten völlig eingeschlossene Kompartimente bilden.
18. Verfahren nach Anspruch 17, gekennzeichnet dadurch, dass die Restfeuchte in den wasserlöslichen Polymerfilmen auf einen Wert eingestellt wird, der die Siegelbarkeit verbessert, vorzugsweise 1 – 10 % und besonders bevorzugt 2 – 5 % (m/m) Wassergehalt.
19. Verfahren nach Anspruch 18, gekennzeichnet dadurch, dass die Restfeuchte in den wasserlöslichen Polymerfilmen nach der Herstellung der Flachkapseln durch einen Trocknungsvorgang abgesenkt wird.
20. Verfahren nach Anspruch einem oder mehreren der Ansprüche 17 bis 19, gekennzeichnet dadurch, dass die Siegelfähigkeit der wasserlöslichen Polymerfilme durch weichmachende Zusätze aus der Gruppe hydrophiler Flüssigkeiten gewährleistet wird, vorzugsweise aus der Gruppe der mehrwertigen Alkohole mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), besonders bevorzugt Glycerol, 1,2-Propylenglykol, 1,3-Propylenglykol, 1,3-Butandiol, Hexylenglykol oder Dipropylenglykol.

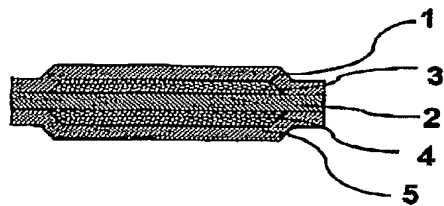
**Abb. A1**



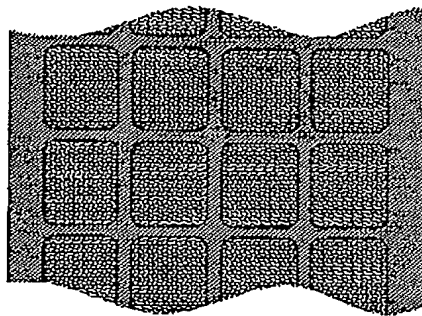
**Abb. A2**



**Abb. A3**



**Abb. B**



**BEST AVAILABLE COPY**

Abb. C 1-C 5

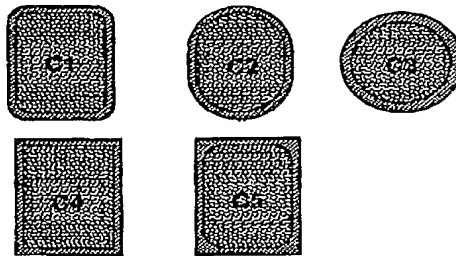
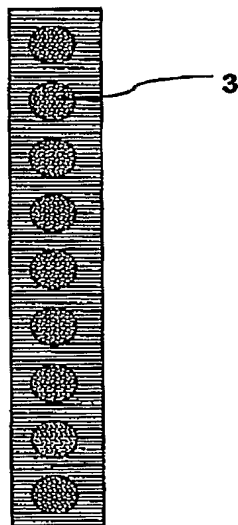
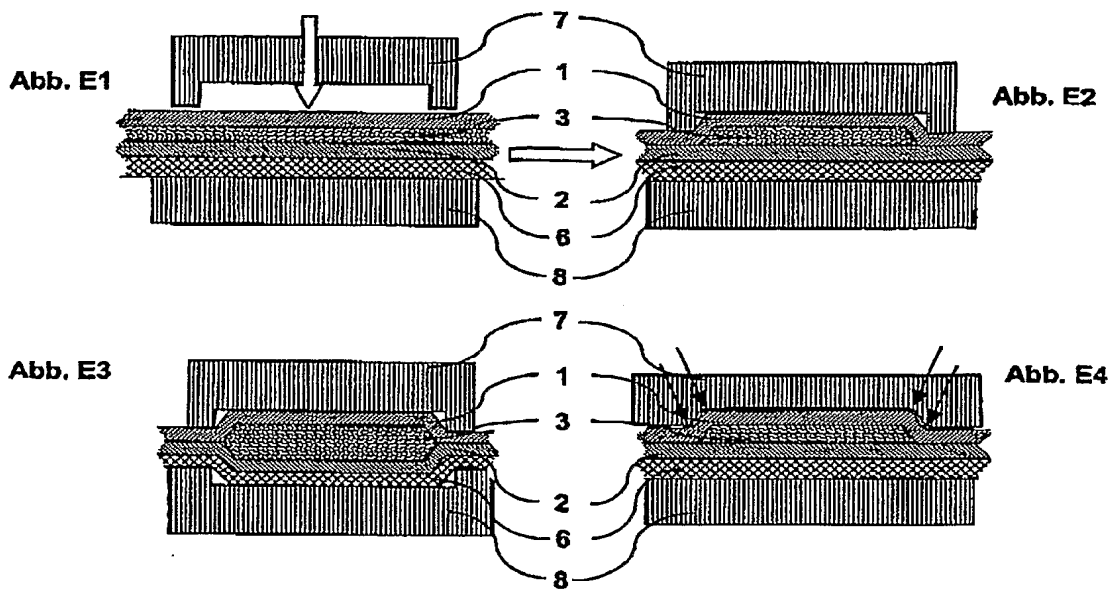


Abb. D





BEST AVAILABLE COPY